

Aus dem Pathologischen Institut des städt. Rudolf-Virchow-
Krankenhauses in Berlin

Abt.-Direktor: Dr. Erwin Christeller

Ueber die experimentelle Erzeugung lymphatischer Reaktionen an Niere und Harnwegen und ihre Beziehun- gen zu lokalen Entzündungsprozessen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Heinz Lewin

aus Berlin

Tag der Promotion: 20. September 1927.

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

Gedruckt mit Genehmigung
der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Arndt

Referent: Prof. Dr. Lubarsch

Meinen lieben Eltern

Die blutbildende Tätigkeit des erwachsenen menschlichen Organismus ist nicht nur an bestimmte Organe, zu denen sich Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen rechnen, gebunden, sondern wir dürfen von „hämatopoetischen Geweben“ sprechen; denn die Funktionen der Blutbildung spielen sich normalerweise oder ausgleichsweise auch im Bereiche anderer Gewebe und Organe ab. So finden sich bei Neugeborenen und Erwachsenen Herde, die in ihrer Zusammensetzung teils erythro-, teils myelo-, teils lymphopoetischer Art sind. Es ist sogar von einem „heterotopen Knochenmark“ gesprochen worden, das unter Bildung eines Reticulums entsteht und Fettzellen enthält. Derartige Blutbildungsherde sind z. B. von Marchand-Löhlein in der Fußsohlenhaut eines Fötus, von Sternberg und Hirschfeld in der Darmwand und von Neumann im Sichelfortsatz der Dura mater bei normalen Neugeborenen beobachtet worden. Ganz ebenso tritt auch ausgleichsweise bei Ausfall der Tätigkeit von Knochenmark, Milz und Lymphknoten, hervorgerufen durch die verschiedensten Erkrankungen, eine Art regenerativer Blutneubildung im erwachsenen Organismus ein. So fand Askanazy in einem Falle von ausgedehnter diffuser osteoplastischer Karzinose und Osteosklerose extramedulläre Blutbildungsherde in der Niere.

Ueberhaupt spielt in der Frage der Blutbildungsherde der Harn- und Geschlechtsapparat eine besondere Rolle. So sind von Ziegler, Schultze, Port, Lobenhoffer, Cahn Blutbildungsherde in Nierenrinde, Nierenmark und Nierenbecken gefunden worden. Mita fand sie in den Hoden neugeborener Knaben, auch im Nebenhoden sind sie beobachtet worden

(Schlachta). Weils sah sie in der Harnblasenschleimhaut eines Fötus im 8. Monat in der Adventitia eines kleinen Gefäßes. In der Prostata wurden solche Herde von Gruber u. a. beschrieben.

Auch lymphopoetische Blutbildungsherde kommen überwiegend im Harn- und Geschlechtsapparat vor und sollen uns hier besonders beschäftigen. Man kann lymphatisches Gewebe von verschiedenem Grade der Differenzierung unterscheiden: Aus den sogenannten Rundzellenherden, die früher vielfach als „entzündliche kleinzellige Infiltration“ bezeichnet wurden, entstehen bereits charakteristischere Formen, wenn die Lymphocytenanhäufungen deutliche Knötchenform gewinnen, und die Differenzierung erreicht ein weiteres Stadium mit dem Auftreten solitärer Lymphknötchen, die mit einem regelrechten Reticulum und einem Keimzentrum versehen sind. Es können schließlich, wie bekannt ist, ganze Lymphknoten, zusammengesetzt aus Kapsel, Septen, Sinus, Reticulum und Lymphocyten, neu entstehen und zwar im Anschluß an die Gefäßbahnen. Die Gefäße spielen, wie wir seit den grundlegenden Untersuchungen von Marchand wissen, bei der Entstehung des lymphatischen Gewebes eine entscheidende Rolle. Marchand hat als erster im Netz die Entwicklung von Lymphocyten aus Adventitialzellen nachgewiesen und wir betrachten heute die Adventitialzelle als die Mutterzelle der Lymphocyten. Ganz gleichartige Vorgänge hat Herzog für die Lymphknötchen beobachtet: auch hier sind die Gefäßwandzellen bzw. Endothelzellen der Blutkapillaren die Ausgangselemente für Lymphoblasten und Lymphocyten. Die Entstehung von Keimzentren dürfte in ähnlichem Sinne auf Zellwucherung von Kapillar-Wandzellen zurückzuführen sein.

Wir verstehen, um Irrtümern in der Bezeichnung vorzubeugen, unter „Lymphknötchen“ eine rundliche Anhäufung eng beieinander liegender Lymphocyten, die durch ein zartes, retikuläres Fasernetz verbunden sind und in ihrer Mitte Keimzentren

enthalten. Neben dem im ganzen Organismus verstreuten lymphatischen Gewebe unterscheidet Aschoff noch ein anderes Gewebe, das er „lymphoides Gewebe“ nennt und das zwar auch aus Lymphocyten, aber ohne Bildung von Keimzentren besteht. Die lymphatischen Organe entstehen nun nach Aschoff durch die eigenartige Zusammenlegung von lymphatischem und lymphoidem Gewebe. Alle lymphatischen Organe des Körpers zeichnen sich demnach durch ihr bestimmtes Lageverhältnis zum Epithel-, Lymphgefäß- und Blutgefäßsystem einerseits und durch die verschiedenartige Kombination mit lymphoidem Gewebe andererseits aus. Ueberall im Bindegewebe kann es unter pathologischen Bedingungen zur Bildung des sogenannten „lymphoiden Gewebes“ kommen. Nach Aschoff fällt den Keimzentren die Aufgabe zu, eine besondere Art von Lymphocyten zu bilden wobei es sich weder um ein ausschließliches Keimgewebe noch um ein ausschließliches Schutzgewebe gegen infektiös-toxische Substanzen, sondern um ein besonders jugendliches lymphatisches Gewebe handelt, das auf jede Reizung hin in lebhaftes Wuchern gerät. Während der ganzen Dauer des Lebens ist das lymphatische Gewebe morphologischen und entsprechenden funktionellen Veränderungen unterworfen. Nach den Untersuchungen von Hofmeister, Kuczynski, und Goldmann hängt der Zellreichtum des lymphatischen Gewebes allgemein von den Einflüssen der Ernährung ab. Diese Fragen sind u. a. von Kuczynski experimentell geprüft worden. Ueber die „Regeneration und Neubildung von Lymphdrüsen“ haben de Groot und Bayer ausgedehnte Beobachtungen angestellt, wobei sie zu dem Ergebnis kamen, daß bei Exstirpation von Lymphknoten nach einiger Zeit an derselben Stelle eine Regeneration stattfindet. Bayer fand im Tierversuch nach einem Zeitraum von drei Wochen eine Regeneration in Form von Lymphknötchen-Neubildung. Er faßt die neugebildeten Herde, die als Wucherungen von Fettzellen und zellige Infiltration des Fett- und Bindegewebes imponierten, als

„Uebergänge von Fettzellen zu Bindegewebelementen“ auf und spricht dem Fettgewebe eine bedeutende Rolle für das Zustandekommen lymphatischer Neubildungen zu. Bayer fand die Lymphknötchen Blutgefäßen und Spalträumen des Bindegewebes benachbart, eine Tatsache, deren eigentliche Bedeutung ihm entgangen zu sein scheint. Seit diesen Untersuchungen Bayers (1885, 1886, 1891) ist die Frage der Neuentstehung von lymphatischem Gewebe nur selten Gegenstand der Forschung gewesen. So findet sich aus dem Jahre 1913 eine Arbeit von Greggio, der nach Infektion der Kaninchenniere mit *Staphylococcus pyogenes aureus* das Auftreten „lymphoider Knötchen“ beobachtete.

Das Entstehen lymphatischer Reaktionen an Niere und Harnwegen in Form einer Neubildung von Lymphknötchen ist in dieser Zeitschrift von M. Jacoby beschrieben worden. Jacoby hat an 74 Fällen menschlicher Nieren aus dem Material des Pathologischen Instituts im Virchow-Krankenhaus-Berlin gezeigt, daß im Nierenparenchym, in der Nierenkapsel, im Nierenbecken und im Harnleiter unter lokalen Entzündungsreizen chronischer Natur massenhaft und regelmäßig Lymphocytenansammlungen und Lymphknötchen entstehen. Ich selbst habe auf Veranlassung von Herrn Dr. E. Christeller und in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Jacoby durch eine Anzahl von Versuchen an Hunden und Katzen experimentell den Beweis zu erbringen versucht, daß durch Erzeugung einer aseptischen entzündlichen Reizung beim Tier entsprechende lymphatische Reaktionen an Niere und Harnwegen hervorgerufen werden können.¹

Die Versuche wurden sämtlich im Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin ausgeführt, im ganzen wurden 11 Tiere und zwar 9 Katzen und 2 Hunde operiert. Nach

1) Vergl. E. Christeller, *Demonstrat. i. d. Berl. Ges. f. patholog. Anat.* 11, Nov. 1926.

den Angaben von Rosenow läßt sich beim Tier durch Einführung von sterilen Fremdkörpern unter die Haut oder in die Bauchhöhle eine produktive Entzündung hervorrufen. Als Fremdkörper benutzt man Seidenfäden, Holundermarkstückchen, Schwammstückchen, Celloidin u. a. So erzielt man z. B. eine aseptische Entzündung im Bindegewebe am einfachsten dadurch, daß man ausgekochte Holundermarkstückchen den Tieren unter die Haut bringt.

Wir gingen bei unseren Versuchen von dem Gedanken aus, durch Einführung eines derartigen Fremdkörpers in das Nierenbecken eine Entzündung der Nierenbeckenschleimhaut zu erregen. Als Fremdkörper benutzten wir größtenteils die Stückchen menschlicher Nierenbeckensteine, die vorher steril aufbewahrt wurden; bei einigen Tieren wurden mit Terpentin getränkte ausgekochte kleine Holundermarkstückchen verwandt, da die Intensität der Entzündung verstärkt wird, wenn der Fremdkörper vor der Einführung mit Terpentin getränkt wird. Anfangs versuchten wir, vom Ureter aus, der ein bis zwei Querfinger unterhalb seines Ursprunges aus der Niere eröffnet wurde, das Nierenbecken zu erreichen; diese Methodik hat sich uns aber nicht bewährt, und so gelangten wir bei allen folgenden Versuchen durch das Nierenparenchym hindurch ins Nierenbecken.

Die Tiere wurden mit Chloroform-Aether narkotisiert, darauf rasiert, und nach gründlicher Desinfektion (Seifenwaschung und Jodanstrich des Rückens in der Nierengegend) die Niere durch einen Längsschnitt seitlich der langen Rückenmuskeln freigelegt. Wir wählten im allgemeinen für den Eingriff die linke Seite, da die linke Niere bei Hund, Katze, Kaninchen tiefer liegt als die rechte und infolgedessen leichter erreichbar ist. Wir befolgten bei den Operationen streng die Regeln der Asepsis. Das Operationsfeld wurde mit steriler Gaze abgedeckt und die Niere vorsichtig vor die Wunde herausluxiert. Dann führten wir vermittels eines Nephrotomie-Schnittes den Fremdkörper möglichst bis hin-

unter zum Nierenbecken ein, überzeugten uns jedesmal durch Nachtasten davon, daß er das Nierenbecken erreicht hat und vernähten Niere, Peritoneum, Fascie und Haut sorgfältig. Zur Naht wurde teils Seide, teils Catgut verwandt. Am Schlusse jeder Operation Anstrich mit Jodtinktur und Collodium.

Die Tiere, die sämtlich die Operation gut überstanden, wurden hinsichtlich der Wundheilung und ihres Allgemeinzustandes einer genauen Kontrolle unterworfen. Den Versuch, steril Urin zu entnehmen, mußten wir wieder aufgeben, da ein Katheterismus selbst mit dünnstem Seidenkatheter mehrmals mißlang. Von allen Tieren wurden die beiderseitigen Nieren in Formalin fixiert, nach dem von Christeller angegebenen Gefrierverfahren in Ganzschnitte zerlegt und gefärbt. Durch dieses Verfahren wurde die Beurteilung der Versuchsergebnisse wesentlich erleichtert.

Ich möchte besonders betonen, daß in jedem Falle auch die nicht operierte, gesunde Niere fixiert und im Ganzschnitt untersucht wurde. Das Ergebnis der Versuche ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Versuchsdauer in Tagen	Laufende Nr.	Operationsergebnis befriedigend	Neugebildete Lymphknötchen a) Becken b) Kapsel, c) Niere	Gefäße in den Lymphknötchen	Keimzentrum
31	Katze 1	ja	a) + b) — c) —	ja	nein
4	Katze 2	ja	a) — b) — c) —	—	—
200	Katze 3	ja	a) + b) — c) +	ja	?
205	Katze 4	nein	a) — b) — c) —	—	—
8	Katze 5	ja	a) — b) — c) —	—	—
18	Katze 6	ja	a) — b) — c) —	—	—
153	Katze 7	ja	a) + b) — c) —	ja	nein
187	Katze 8 links	nein	a) — b) — c) —	—	—
2	Katze 8 rechts	ja	a) — b) — c) —	—	—
187	Katze 9	ja	a) + b) + c) +	ja	ja
57	Hund 1	nein	a) — b) — c) —	—	—
20	Hund 2	ja	a) — b) — c) —	—	—

Daraus geht hervor, daß das Operationsergebnis bei 3 Tieren unbefriedigend war, d. h. durch die Operation oder den eingebrachten Fremdkörper war eine komplizierende Eiterung entstanden. Bei den übrigen 9 Tieren — wobei zu bemerken ist, daß ein Tier doppelseitig operiert wurde — war die Operation befriedigend ausgefallen. Von diesen zeigten sich an 4 Nieren neugebildete Lymphknötchen (Katze 1, 3, 7, 9).

Es geht aus unseren Versuchen hervor, daß es mit Sicherheit gelingt, durch eine aseptische Entzündung des Nierenbeckens bei Versuchstieren eine Entzündung von Lymphknötchen zu erzielen, die ganz denen am Menschen beobachteten entsprechen. Ferner fanden wir, daß 2, 4, 8, 18, 20 Tage der Reizwirkung nicht genügen, um die Lymphknötchenneubildung zu erzeugen, erst diejenigen Tiere, bei denen der Reiz 31, 153, 187, 200 Tage einwirken konnte, zeigten ein positives Ergebnis, es muß also der Reiz mindestens 4—5 Wochen einwirken, um die gewünschte lymphatische Einwirkung hervorzubringen. Bei allen positiven Fällen zeigten sich die Lymphknötchen im Nierenbecken in 2 Fällen war auch die übrige Niere mit Ausnahme der Kapsel und in einem Falle (Katze 9) Niere, Kapsel und Nierenbecken beteiligt. Wir konnten bei allen neugebildeten Lymphknötchen im Zentrum oder an der Peripherie Gefäße beobachten, während wir deutliche Keimzentren nur in einem Falle sahen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den von Jacoby beim Menschen gefundenen durchaus überein. Die nahen Beziehungen der Lymphknötchen zu den Kapillaren und kleinen Gefäßen, auf die ich ganz besonders hinweisen möchte, erklären sich histogenetisch durch ihre Abstammung von den Gewebshistiocyten und reticuloendothelialen Zellen. In den Arbeiten von Petri, Paunz, Greggio u. a. werden diese Fragen eingehend erörtert.

Es erscheint danach die Tatsache gesichert, daß bestimmte Zellen des normalen Bindegewebes die Fähigkeit besitzen, sich

unter gegebenen Verhältnissen in Elemente von verschiedenem Aussehen und verschiedener Bedeutung umzuwandeln. Diese Zellen werden repräsentiert durch die Adventitialzellen der Gefäße und aus diesen entstehen mit größter Wahrscheinlichkeit auch die Mutterzellen der Lymphocyten, die Lymphoblasten.

Zusammenfassung.

1. Die in der menschlichen Niere und in den Harnwegen des Menschen unter lokalen Entzündungsreizen chronischer Natur entstehenden lymphatischen Reaktionen können experimentell bei Hund und Katze durch Erzeugung einer aseptischen chronischen Entzündung des Nierenbeckens hervorgerufen werden.

2. Die neugebildeten Lymphknötchen befinden sich überwiegend in der Schleimhaut des Nierenbeckens, sie kommen jedoch auch in der Niere selbst und dicht unter der Nierenkapsel vor. Die Knötchen erreichen ungefähr die 3—4fache Größe eines Glomerulus, sie liegen durchweg Kapillaren und kleinen Gefäßen benachbart.

3. Zur Entstehung der Lymphknötchen ist ein Zeitraum von mindestens einem Monat erforderlich.

Literatur-Verzeichnis.

- Aschoff, L.: Lehrbuch der patholog. Anatomie 1921, 5. Aufl.
— Das reticulo-endotheliale System. Erg. d. Inn. Med. und Kinderheilk. 1924, 26, S. 1—117.
— Die lymphatischen Organe. M. Kl. 1926, 12. Jahrg., H. 1.
- Bayer, K.: Ueber Regeneration und Neubildung der Lymphdrüsen. Zschr. f. Heilk. 1885, 6, S. 105—128. 1886. 7, S. 423—431. 1891. 12, S. 517.
- Greggio, E.: Ueber die heteroplastische Produktion lymphoiden Gewebes. Frankf. Zschr. f. Path. 1913, 13, S. 130—137.
- Gruber, G.B.: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908, 58, 289, 19,
— Zschr. f. Kindhik. 1921, 30, S. 336—362.
- de Groot, S. B.: Kritische und experimentelle Untersuchungen über das Entstehen und Verschwinden von Lymphdrüsen. D. Zschr. f. Chir. November 1912, 119, 5.—6. H., S. 428,
- Herzog, G.: Ueber die Bedeutung der Gesäßwandzellen in der Pathologie. Kl. W. 1923, Nr. 15, S. 684.
- Kuczynski, M.H.: Virch. Arch. 1922, 239, S. 185.
- Marchand, F.: Die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. Verh. D. path. Ges. 1913, 16.
— Virch. Arch. 1883, 92.
- Petri, E.: Ueber Blutzellherde im Fettgewebe des Erwachsenen und ihre Bedeutung für die Neubildung der weißen und roten Lymphknoten. Virch. Arch. 1925, 258, 1.—2. H. S. 37—51.
- Port, F.: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, 73, S. 251,
— B. Kl. W. 1914, Nr. 42, S. 546.
- Ritter, C.: Ueber die Ursache der Neubildung von Lymphdrüsen. Mitt. Grenzgeb. 1918, 30, S. 386—392.
- Rosenow, G.: Methodik der experimentellen Erzeugung aseptischer und bakterieller Entzündungen. Abderhaldens' Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. 8, Teil 2, H. 1. Urban u. Schwarzenberg 1926.

Schlächta, Arch. f. mikr. Anat. 1904, 64, 405.

Schulze: Beiträge zur klin. Chirurgie 74, S. 456.

Weils, A.J.: Ueber Blutbildungsherde in der Prostata und in der Fußsohlenhaut von Neugeborenen und Föten. Zschr. f. Kindhlk. 1923, 35, H. 1, S. 1—9.

Die Arbeit erschien gleichzeitig mit 5 Abbildungen im Text in „Zeitschrift für Urologie“ Bd. XXI. Heft 4 1927.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 21. Februar 1903 in Berlin als Sohn des Sanitätsrates Dr. Arthur Lewin und seiner Ehefrau Vera geb. Fürstenheim. Meine Kindheit verbrachte ich in Berlin und besuchte von Ostern 1909 bis Ostern 1912 die Vorstufe, von April 1912 bis zum Februar 1921 die Oberstufe des städtischen Werner-Siemens-Realgymnasiums zu Berlin-Schöneberg. Am 28. Februar 1921 legte ich dort meine Reifeprüfung ab und wandte mich dann dem Studium der Medizin zu. Ich studierte an den Universitäten Berlin, Freiburg und Heidelberg, bestand am Ende des Sommersemesters 1923 in Berlin mein Physikum und erledigte am 28. Juli 1926 ebenfalls in Berlin die ärztliche Staatsprüfung. Zurzeit bin ich als Medizinalpraktikant am städtischen Rudolf Virchow-Krankenhaus tätig.

Mein besonderes Interesse galt während meines klinischen Studiums von den theoretischen Fächern der pathologischen Anatomie und von den praktischen Gegenständen der Chirurgie und inneren Medizin. In den Sommerferien arbeitete ich praktisch 2 Monate an der inneren Abteilung und 3 Monate am Pathologischen Institut des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses, 2 Monate an der II. Medizinischen Poliklinik der Charité, je 1 Monat an der Klinik und Poliklinik von Geh. Rat. Prof. Dr. Strassmann und 3 Monate an der Chirurgischen Universitätspoliklinik (Leiter: Prof. Klapp.).

Für die reichen Anregungen auf diesen Gebieten bin ich meinen verehrten Lehrern, den Herren Geheimräten Bier, Kraus, Krehl, Kuttner, Lubarsch sowie Herrn Prosektor Dr. E. Christeller zu großem Dank verpflichtet.

